

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Febrero de 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/009330 A2

- (51) Clasificación Internacional de Patentes?: A61K (74) Mandatario: CARVAJAL URQUILJO, Isabel; Clarke, Modet & C^a, C/Goya no. 11, E-28001 Madrid (ES).
- (21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES2004/000337 (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Fecha de presentación internacional: 16 de Julio de 2004 (16.07.2004)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad: P 2003 01709 21 de Julio de 2003 (21.07.2003) ES (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA [ES/ES]; Edificio CACTUS - CITT - Campus sur, E-15782 Santiago de Compostela (ES).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): GONZÁLEZ BELLO, Concepción [ES/ES]; UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA, Depto de Química Orgánica - Fde de Química, E-15782 Santiago de Compostela (ES). CASTEDO EXPÓSITO, Luis [ES/ES]; UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA, Depto de Química Orgánica - Fde de Química, E-15782 Santiago de Compostela (ES).
- Publicada:
— sin informe de búsqueda internacional, será publicada nuevamente cuando se reciba dicho informe
- Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: METHOD OF OBTAINING INHIBITORS OF TYPE II DEHYDROQUINASE ENZYME AND PRECURSORS THEREOF

(54) Título: PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE INHIBIDORES DEL ENZIMA DESHIDROQUINASA TIPO II Y DE SUS PRECURSORES.

(57) Abstract: The invention relates to a method of obtaining inhibitors of the type II dehydroquinase enzyme and the precursors thereof from (-)-quinic acid, the aforementioned compounds having a carboxycyclohexene structure. More specifically, the invention relates to the method of preparing said compounds and to the use of same as compositions with pharmacological and herbicidal properties.

(57) Resumen: Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y sus precursores a partir del ácido (-)-quínico. Los compuestos descritos poseen estructura carboxiciclohexénica. Se describe el procedimiento de preparación de los compuestos y su aplicación como composiciones con propiedades farmacológicas y herbicidas de interés.

WO 2005/009330 A2

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
3 de Febrero de 2005 (03.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/009330 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07C 61/22,
A01N 37/36, A61K 31/19

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2004/000337

(22) Fecha de presentación internacional:
16 de Julio de 2004 (16.07.2004)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 2003 01709 21 de Julio de 2003 (21.07.2003) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo
US): UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COM-
POSTELA [ES/ES]; Edificio CACTUS - CITT - Campus
sur, E-15782 Santiago de Compostela (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
GONZÁLEZ BELLO, Concepción [ES/ES]; UNI-
VERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA,
Depto de Química Orgánica - Fde de Química, E-15782
Santiago de Compostela (ES). CASTEDO EXPÓSITO,
Luis [ES/ES]; UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA, Depto de Química Orgánica - Fde de
Química, E-15782 Santiago de Compostela (ES).

(74) Mandatario: CARVAJAL URQUIJO, Isabel; Clarke,
Modet & C^o, C/Goya no. 11, E-28001 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivin-
dicaciones y para ser republicada si se reciben modifica-
ciones

(88) Fecha de publicación del informe de búsqueda
internacional: 17 de Marzo de 2005

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

A3 (54) Title: METHOD OF OBTAINING INHIBITORS OF TYPE II DEHYDROQUINASE ENZYME AND PRECURSORS
THEREOF

WO 2005/009330 (54) Título: PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE INHIBIDORES DEL ENZIMA DESHIDROQUINASA TIPO II Y DE SUS
PRECURSORES

(57) Abstract: The invention relates to a method of obtaining inhibitors of the type II dehydroquinase enzyme and the precursors thereof from (-)-quinic acid, the aforementioned compounds having a carboxycyclohexene structure. More specifically, the invention relates to the method of preparing said compounds and to the use of same as compositions with pharmacological and herbicidal properties.

(57) Resumen: Procedimiento de obtención de inhibidores del enzima deshidroquinasa tipo II y sus precursores a partir del ácido (-)-quinico. Los compuestos descritos poseen estructura carboxiciclohexénica. Se describe el procedimiento de preparación de los compuestos y su aplicación como composiciones con propiedades farmacológicas y herbicidas de interés.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/000337

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7: C07C 61/22, A01N 37/36, A61K 31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7: C07C, A01N, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	C. GONZALEZ-BELLO et al., "Parallel solid-phase synthesis and evaluation of inhibitors of Streptomyces coelicolor type II dehydroquinase", J. Med. Chem., 2003 [accessible in line 22-11-2003], vol. 46, n° 26, pages 5735-5744, paragraph 4a-i and 5a-i, drawings 3-6	1-12
X	M. FREDERICKSON et al., "Selective inhibition of type II dehydroquinase", J. Org. Chem., 1999, vol. 64, n° 8, pages 2612-2613, paragraph 10, drawing 2	1,12
P,X	C. GONZALEZ-BELLO et al., "Synthesis of polyhydroxy cyclohexanes and relatives from (-)-quinic acid", J. Org. Chem., 2003 [accessible in line 2-12-2003], vol. 68, n° 6, pages 2248-2255, paragraph 2,7,8	1,12
X	J.L. MONTCHAMP et al., "Cyclohexenyl and cyclohexylidene inhibitors of 3-dehydroquinase synthase: Active site interactions relevant to enzyme mechanism and inhibitor design", J. Am. Chem. Soc., 1997, vol. 119, n° 33, pages 7645-7653, paragraph 1-4	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

 Date of the actual completion of the international search
 15 December 2004 (15.12.04)

 Date of mailing of the international search report
 26 January 2005 (26.01.05)

Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ ES 2004/000337

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J. K. SUTHERLAND et al., "The synthesis of 6a- and 6b-fluoroshikimic acids", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1989, vol. 18, pages 1386-1387, paragraph 5,6,7	1,12
A	J. M. HARRIS et al., "Comparison of the substrate specificity of type I and type II dehydroquinases with 5-deoxy- and 4,5-dideoxy-dehydroquinic acid", J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Org. & Bio-org. Chem., 1996, vol. 19, pages 2371-2377, paragraph 11	1,12
A	M. CARBALLIDO et al., "Synthesis of carba-sugars from (-)-quinic acid", Tetrahedron Lett., 2001, vol. 42, pages 3973-3976, drawing 1	1,4,5
A	C. W. PHOON et al., "Use of quinic acid as template in solid-phase combinatorial synthesis", J. Comb. Chem., 1999, vol. 1, pages 485-492, paragraph 2, drawing 1	2,3

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°
PCT/ ES 2004/000337

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07C 61/22, A01N 37/36, A61K 31/19

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

CIP⁷ C07C, A01N, A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT, EPODOC, WPI, CAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
P,X	C. GONZALEZ-BELLO et al., "Parallel solid-phase synthesis and evaluation of inhibitors of Streptomyces coelicolor type II dehydroquinase", J. Med. Chem., 2003 [accesible en línea el 22-11-2003], vol. 46, n° 26, páginas 5735-5744, compuestos 4a-i y 5a-i, esquemas 3-6	1-12
X	M. FREDERICKSON et al., "Selective inhibition of type II dehydroquinase", J. Org. Chem., 1999, vol. 64, n° 8, páginas 2612-2613, compuesto 10, esquema 2	1,12
P,X	C. GONZALEZ-BELLO et al., "Synthesis of polyhydroxy cyclohexanes and relatives from (-)-quinic acid", J. Org. Chem., 2003 [accesible en línea el 2-12-2003], vol. 68, n° 6, páginas 2248-2255, compuestos 2,7,8	1,12
X	J.L. MONTCHAMP et al., "Cyclohexenyl and cyclohexylidene inhibitors of 3-dehydroquinase synthase: Active site interactions relevant to enzyme mechanism and inhibitor design", J. Am. Chem. Soc., 1997, vol. 119, n° 33, páginas 7645-7653, compuestos 1-4	1

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos ☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

15 Diciembre 2004 (15.12.2004)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

26 ENE 2005 26. 01. 2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Funcionario autorizado

E. Dávila Muro

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

N° de teléfono + 34 91 3495545

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES 2004/000337

C (Continuación).

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	J. K. SUTHERLAND et al., "The synthesis of 6a- and 6b-fluoroshikimic acids", J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1989, vol. 18, páginas 1386-1387, compuestos 5,6,7	1,12
A	J. M. HARRIS et al., "Comparison of the substrate specificity of type I and type II dehydroquinases with 5-deoxy- and 4,5-dideoxy-dehydroquinic acid", J. Chem. Soc. Perkin Trans 1: Org. & Bio-org. Chem., 1996, vol. 19, páginas 2371-2377, compuesto 11	1,12
A	M. CARBALLIDO et al., "Synthesis of carba-sugars from (-)-quinic acid", Tetrahedron Lett., 2001, vol. 42, páginas 3973-3976, esquema 1	1,4,5
A	C. W. PHOON et al., "Use of quinic acid as template in solid-phase combinatorial synthesis", J. Comb. Chem., 1999, vol. 1, páginas 485-492, compuesto 2, esquema 1	2,3